FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N° 366

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice GILSON
Né à Paris, le 6 décembre 1887,
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.
Médaille de bronze de l'Assistance Publique.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
UN CANCER ÉPITHÉLIAL
ET
SA RADIOTHÉRAPIE

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine.

Président : M. Pierre MARIE, *Professeur.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2 RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL, TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE, LANDOUZY, GILBERT, CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, RECLUS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, PINARD, RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

* *Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES BIEN-AIMÉS PARENTS

A MA CHÈRE FEMME

A la mémoire de sa mère

et de son père, le Docteur Émile MOREL

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin de la Salpétrière.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

M. le Professeur QUÉNU (1909-1910).
M. le Professeur LANDOUZY (1910-1911).
M. le Professeur PIERRE MARIE (1911-1912).
M. le Docteur LOBLIGEOIS (1912-1913).

A MON CHER MAITRE

LE DOCTEUR MAINGOT

Chef du Laboratoire d'Électrologie et de Radiologie de l'Hôpital Laënnec.

PRÉFACE

Le travail que nous présentons aujourd'hui s'est élaboré au cours des observations que nous avons faites au laboratoire d'anatomie pathologique du Professeur Pierre Marie. Si des idées directrices nous ont guidé, nous n'avons pourtant pas voulu faire des expériences pour prouver telle ou telle idée admise ou discutée; nous avons simplement, suivant l'expression de Cl. Bernard, provoqué des observations, et en avons extrait ce qui nous a semblé intéressant. Ce n'est qu'après avoir recueilli nos documents et les avoir ordonnés que nous avons pensé qu'il pouvait y avoir là une réunion de faits susceptibles de faire l'objet d'un travail d'ensemble.

Nous tenons, avant d'aborder l'exposé de nos recherches, à exprimer ici à M. le Professeur Pierre Marie l'expression de toute notre plus vive gratitude. Après avoir été admis en qualité d'externe à suivre son service à la Salpétrière, nous avons été accueilli dans son laboratoire d'anatomie pathologique où nous avons pu trouver tous les éléments de travail nécessaires. Nous ne saurions trop le remercier pour tout ce que nous avons appris

ainsi et pour le grand honneur qu'il veut bien encore nous faire en acceptant de présider cette thèse. C'est pour nous un inestimable privilège d'être l'élève d'un tel maître dont la haute érudition et le sens clinique n'ont d'égal que son affabilité envers ceux qui l'approchent et l'affectueux intérêt avec lequel il veut bien leur donner ses précieux conseils.

Adressons aussi nos remerciements à M. le Docteur Clunet dont la compétence en anatomo-pathologie et les recherches sur la radiothérapie du cancer sont bien connues. C'est à lui que revient l'idée première de cette étude.

INTRODUCTION

L'application aux cancers malpighiens de l'action histolytique des rayons X est certainement une de celles que le radiothérapeute a le plus souvent l'occasion de pratiquer. Étudiée dans tous ses détails par nombre d'auteurs depuis plusieurs années, elle est certainement aussi à l'heure actuelle une des mieux connues.

Il eut été oiseux de reprendre toute l'étude qui en a déjà été faite et tel n'a pas été notre but dans ce travail. Nous avons seulement voulu considérer une tumeur en particulier, en étudier l'évolution naturelle, retirer de son observation tous les renseignements qu'il était possible d'en extraire, et voir si l'action des rayons X produisait un effet toujours identique à lui-même. Il était intéressant de rechercher si les phénomènes régressifs avaient une constance morphologique absolue ou si, au contraire, ils étaient subordonnés au mode réactionnel particulier de chaque individu.

A priori, en effet, on peut penser que les rayons X agissent sur le cancer directement, comme le couteau du chirurgien, à la manière d'un bistouri invisible et intelligent, suivant l'heureuse expression du Professeur P. Marie,

ou bien qu'ils déterminent des phénomènes biologiques inflammatoires, provoquant à leur tour la disparition de la tumeur. Cet exemple de la possibilité d'une diversité d'action des rayons X montre combien il était intéressant d'étudier un cas particulier et, en multipliant les examens, de pouvoir élargir singulièrement le cadre de cette étude jusqu'à en tirer des conclusions d'une portée absolument générale.

Rappelons rapidement que c'est en 1896 par Despeigne (de Lyon) qu'un cancer fut traité pour la première fois par les rayons X ; c'était l'année même qui suivait la publication de la découverte de Röntgen. Puis vinrent les observations de Magnus Möller à la Société Médicale de Stockholm en 1899, des Suédois Sjögren et Thor Stenbeck, de Sequeira (de Londres), de Williams (de Boston et de Skinner (de New-Hawen).

A partir de 1904, les observations et les travaux devinrent de plus en plus nombreux en même temps que l'étude anatomique des tumeurs irradiées se poursuivait progressivement avec les travaux de Menetrier et Clunet (1) de Bornait-Lagueule (2), de J. Clunet et Raulot-Lapointe (3), de P. Marie et J. Clunet (4).

(1) P. Menetrier et J. Clunet. Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux (avec figures dans le texte). *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*. N° 2, mars 1908.

(2) Bornait-Lagueule. *Modifications histologiques du cancer du sein traité par les rayons X*. Th. Paris 1909.

(3) J. Clunet et Raulot-Lapointe. Action des rayons X sur les épithéliomas malpighiens. *Bulletins et mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*. Séance du 30 juillet 1909.

(4) P. Marie et J. Clunet. Action des rayons X sur les tumeurs malignes. *Deuxième conférence internationale pour l'étude du Cancer*. Paris 1er au 5 octobre 1910.

Citons encore les travaux et observations de Béclère, Haret, Brocq, Reboul, Bissérié, Bergonié, Pusey, Belot, Leredde, Oudin, Chanoz, Danlos, Doumer, Pautrier, Beaujard, Perthes, Schloltz, Gastou... etc... qui ont contribué à mettre au point cette intéressante question.

De toutes ces recherches, il est possible d'extraire un certain nombre de lois générales auxquelles la tumeur que nous avons étudiée n'échappe pas.

Loi de Béclère. — Le rayonnement de Röntgen qui rencontre un corps vivant se divise en deux fractions inégales, l'une qui traverse ce corps et l'autre qui est arrêtée au passage.

La seconde agit à certaines doses sur les éléments anatomiques qui l'absorbent, pour en modifier la composition chimique, en troubler la nutrition, en entraver la multiplication, en provoquer la dégénérescence et la mort (1).

Loi de Bergonié-Tribondeau. — Les Rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules :

1° Que leur activité reproductrice est plus grande ;

2° Que leur devenir karyokinétique est plus long ;

3° Que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées.

Loi de P. Marie et Clunet — Avant de disparaître par l'action des rayons X, les épithéliomas malpighiens passent schématiquement par cinq phases :

(1) Béclère. Influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes. XX^e *Congrès de l'Association française de Chirurgie.* Paris, octobre 1907.

1° Phase latente.
2° Phase de maturation monstrueuse.
3° Phase de kératinisation.
4° Dislocation et phagocytose.
5° Organisation d'une cicatrice conjonctive souple.

*
* *

Citons seulement pour mémoire, les conclusions négatives de Cornil et Vigouroux (1) basées sur une erreur d'interprétation ainsi que l'ont montré P. Marie et Clunet (2).

La connaissance de ces faits maintenant acquis et reconnus de tous, est indispensable pour la compréhension parfaite de l'action biologique des rayons X sur les tumeurs épithéliales. Ils éclairent singulièrement la question et nous aurons plusieurs fois l'occasion d'y faire allusion et de nous appuyer sur eux aux cours de ce travail.

*
* *

Nous pouvons maintenant aborder l'étude particulière qui nous intéresse, tracer rapidement l'histoire de la tumeur que nous avons observée et exposer le plan que nous devrons suivre pour voir méthodiquement et successivement les particularités que nous avons pu remarquer.

(1) Cornil et Vigouroux. Traitement des tumeurs du sein par les rayons X, *Acad. de médecine*, 1903 et 1906.
(2) P. Marie et Clunet. Action des Rayons X sur les tumeurs malignes *loc. cit.*

La tumeur que nous étudions dans ce travail est une néoplasie épithéliale, apparue et développée spontanément sur une souris de l'élevage Bashford de Londres.

Grâce à l'obligeance de cet auteur et à la démarche que M. Clunet voulut bien faire auprès de lui, nous avons pu étudier cette intéressante tumeur et faire quelques expérimentations.

Bien entendu, ce n'est pas la tumeur originale qui nous a servi de point de départ, mais le produit d'une greffe de ce néoplasme. Par des transplantations successives, nous avons pu à notre tour en étudier le développement, la vie et la mort.

Quoiqu'il s'agisse d'une tumeur histologiquement maligne, l'évolution clinique n'est pas fatale dans la majorité des cas. Tandis, en effet, que d'autres néoplasmes donnent 100 p. 100 de résultats positifs lorsque les greffes sont faites suivant la technique que nous décrivons plus loin, nous n'avons obtenu avec celui-ci que 25 p. 100 de cas où la mort semble avoir été causée par l'évolution maligne du cancer.

Disons dès maintenant que cette bénignité, toute relative d'ailleurs, est liée, à notre avis, non pas à une prolifération active du tissu conjonctif comme on pourrait s'y attendre, mais à une kératinisation extraordinairement rapide des masses cellulaires.

Avant d'entrer dans les détails concernant l'évolution, la structure et les modifications que nous avons pu obtenir par des irradiations röntgéniennes, nous décrirons la technique employée dans le laboratoire du Professeur

Pierre Marie et avec laquelle on obtient des résultats si satisfaisants pour l'étude des cancers greffés en série.

*
* *

Nous étudierons donc dans ce travail :

1° *La technique des greffes cancéreuses que nous avons employée ainsi que l'aspect macroscopique et l'évolution de la tumeur irradiée ou non irradiée au cours des passages successifs;*

2° *La structure histologique de la tumeur abandonnée à son évolution naturelle;*

3° *La structure histologique de la tumeur après irradiation röntgénienne.*

PREMIÈRE PARTIE

ASPECT MACROSCOPIQUE ET ÉVOLUTION DE LA TUMEUR IRRADIÉE OU NON IRRADIÉE AU COURS DES PASSAGES SUCCESSIFS.

Culture du cancer in vivo.

Tant que nous ne serons pas définitivement fixés sur la pathogénie des cancers, nous n'aurons pas le droit de parler de leur inoculation. Il faut parler de greffes, l'animal d'expérience servant seulement de support et ne devant être considéré que comme un milieu de culture, comme un terrain permettant le développement de la tumeur.

Le premier observateur qui greffa une tumeur de souris à souris est Morau qui put reproduire cette tumeur sur dix-sept générations en l'espace de cinq années (1).

Pour réussir les greffes cancéreuses, on doit prendre un certain nombre de précautions indispensables qui

(1) H. Morau. Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche. *Soc. de biol.* 1891. — Quelques expériences sur l'inoculabilité des épithéliomes de la souris. *Comptes-rendus de l'Acad. des Sciences.* 3 juillet 1893. — Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes. *Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, 1894.

permettent d'obtenir un rendement maximum, et employer un manuel opératoire rigoureusement réglé. Nous décrirons ici la méthode employée par M. J. Clunet au Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Les tumeurs que nous avons étudiées ont été greffées par lui-même ou, sous sa direction, avec le concours intelligent et dévoué de notre garçon de laboratoire.

L'instrumentation est simple :

Une pince à disséquer et deux paires de ciseaux fins stérilisés par ébullition.

Une boîte de Petri et des pipettes de verre stérilisées à l'autoclave ou à l'étuve sèche.

La tumeur qui doit servir à la greffe sera choisie de volume assez considérable et surtout en pleine évolution. Elle ne doit provenir ni d'une greffe très récente ni d'une trop ancienne. Trop récente, on s'expose à ce que les masses cellulaires n'aient point encore une activité suffisante pour résister à un changement de milieu. Trop ancienne, on s'expose à greffer des masses dégénérées, incapables de reprendre vie et de recommencer une évolution déjà terminée.

Dans notre cas, nous avons obtenu en général les meilleurs résultats en prélevant des tumeurs entre le 25e et le 30e jour qui suit leur greffe. Cependant, nous avons pu, dans un cas, obtenir de très bons résultats avec une tumeur de 43 jours. Les souris sur lesquelles on se propose de faire des transplantations doivent être choisies jeunes et vigoureuses. Il est à remarquer, en effet, que tandis que le cancer spontané se développe de préférence

chez les sujets âgés, les greffes se développent mieux chez les jeunes, selon l'opinion de J. Clunet (1). Bashford pense, au contraire, que la greffe s'obtient mieux avec des animaux âgés et que, pour la souris en particulier, on obtient le plus de succès à partir de la 2e année (2).

Les maladies et, en particulier, celles qui s'accompagnent d'élévation de la température, sont également capables de rendre la réussite des greffes plus aléatoire.

Les animaux sont placés deux par deux, sur un lit de tourbe, dans un bocal de verre obturé à sa partie supérieure par une toile métallique à larges mailles.

Tous ces préparatifs étant terminés, on sacrifie le sujet porteur de tumeur par submersion dans un verre à expérience, empli aux trois quarts d'alcool à 90°. Cette manœuvre a pour but de permettre une action plus efficace de la solution de sublimé au 1/1000 dans laquelle on plonge ensuite l'animal afin de compléter la stérilisation parfaite des téguments. On l'étend sur un liège et l'on dissèque à la pince et aux ciseaux la tumeur qui apparaît sous la forme d'un nodule ovoïde, simple ou polylobulé et de teinte plus ou moins rosée. Si la coloration est nettement hémorragique, ou au contraire, si la tumeur est très pâle, dissociée, et forme une bouillie grumeleuse, on devra la rejeter plutôt que de greffer une tumeur dégénérée dont les résultats seront à coup sûr négatifs.

La tumeur prélevée est placée dans une demi-boîte de

(1) J. Clunet. Le cancer expérimental. *Journal médical français.* 15 juillet 1911.

(2) Bashford. L'état actuel de la question du cancer. *Revue scientifique.* 1906.

verre et sectionnée. On choisit les régions qui semblent les plus actives et on les broie aux ciseaux. Le produit de trituration ainsi obtenu ne doit être ni très finement, ni trop grossièrement divisé. Très finement divisé, son activité serait amoindrie et le résultat mauvais, car ainsi que le faisait remarquer Jensen, il s'agit d'une greffe cellulaire et non pas d'une inoculation (1). Trop grossièrement, son passage dans les pipettes de verre serait très difficile. Ce temps de l'opération doit, en effet, être considéré comme un des plus délicats. La pipette, munie d'un bouchon de coton à sa grosse extrémité, est brisée à son extrémité effilée, et celle-ci est légèrement incurvée à la flamme. On aspire alors dans la pipette une partie de la substance préparée de façon à en avoir une colonne continue, occupant, sans interposition de bulles d'air, tout ou partie de la portion effilée de la pipette. Cette condition est indispensable si l'on veut obtenir une chasse facile et complète de la greffe au moment de l'insufflation.

Pendant ce temps, un aide saisit la souris sur laquelle on se propose de pratiquer la greffe et la maintenant par la peau de la nuque et la racine de la queue, il la retourne. L'opérateur, d'un coup de ciseaux, sectionne une touffe de poils sur la face ventrale de l'animal, applique une goutte de teinture d'iode, et pratique, de la pointe des ciseaux, la section des téguments soulevés par une pince à disséquer.

(1) C.-O. Jensen. Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. *Hospitalstidende*, 1903. — Analysé in *Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1903, et *Bull. de l'Institut Pasteur*. 1903.

La pipette est introduite par la plaie et menée directement jusqu'au creux de l'aisselle droit (situé à gauche de l'opérateur), à travers le tissu cellulaire sous-cutané lâche et facilement dissociable. On insuffle une partie de la substance à greffer, puis le reste à mesure que l'on retire peu à peu la pipette. On réalise ainsi une sorte de semis, une traînée de petites masses cancéreuses; celles qui se trouveront dans les conditions favorables d'existence vont résister et proliférer, tandis que les autres régresseront peu à peu.

Le temps écoulé entre la mort de l'animal porteur de tumeur et la greffe doit être réduit au minimum, car ainsi que Haaland et Borrel l'ont remarqué au cours de leurs expériences, une tumeur qui donnait 21 p. 100 de cas positifs ne réussissait plus que dans 7 p. 100 des cas lorsque la souris qui la fournissait était morte depuis quelques heures (1).

Les souris greffées sont replacées dans leurs bocaux et mises en observation.

Tumeurs évoluant naturellement.

Nous avons à considérer plusieurs éventualités dans l'évolution naturelle des tumeurs.

1° *La tumeur ne se greffe pas*;

2° *La greffe se développe quelque temps puis régresse spontanément*;

(1) Borrel et Haaland. Tumeurs de la souris. *Soc. de Biol* 1905. — Haaland. Les tumeurs de la souris. *Ann de l'Inst. Past.* 1905.

3° *La greffe se développe et amène la mort de l'animal.*

Nous étudierons ensuite les modifications évolutives provoquées par l'exposition de la tumeur aux rayons X.

*
* *

1° **La tumeur ne se greffe pas.** — Ce phénomène peut être *complet* ou *partiel*. Quand il est absolument complet, la tumeur, qui forme immédiatement après la greffe un nodule peu appréciable, diminue rapidement de volume et, huit jours après, n'est plus perceptible, même à la palpation.

Mais la résorption, tout en étant absolue, peut n'être pas aussi rapide. Le nodule cancéreux, sans se greffer à proprement parler, vit par osmose, et subsiste un temps plus ou moins long dans un stade indifférent. Il est dans une sorte d'état latent, sans s'orienter nettement dans un sens ou dans l'autre, vers la résorption ou la prolifération.

Il faut bien remarquer que, si nous avons eu 58 p. 100 de ces insuccès, une forte proportion d'entre eux se présente par séries. Dans ce cas, il est vraisemblable que la cause réside dans l'emploi d'une tumeur peu virulente plutôt que dans une faute de technique.

Dans les cas, au contraire, où la plupart des sujets ont été envahis, il est probable que c'est grâce à leur résistance individuelle que quelques animaux ont pu survivre.

Ce sont les premiers passages qui ont fourni le plus d'échecs. Il se produisit une sorte de flottement, dû à la transition de la tumeur des souris anglaises aux souris françaises. La spécificité zoologique du cancer est telle

que la simple différence de variété entre ces deux catégories d'animaux a suffi à rendre ces premières greffes plus difficiles. Ce fait confirme les observations de J. Clunet qui avait remarqué « qu'une tumeur de souris blanche de Francfort, très virulente pour les souris de cet élevage, l'est beaucoup moins aux premiers passages pour les souris blanches de Paris ». Michaelis a de même remarqué que des souris de Berlin n'avaient pu être greffées avec des tumeurs de souris de Copenhague (1).

La greffe cancéreuse est donc un phénomène bien différent de la greffe végétale. Tandis, en effet, que celle-ci se fait sur des espèces dissemblables, celle-là échoue même sur des variétés voisines. Il y a là, nous semble-t-il, un phénomène paradoxal; d'une part, le greffon cancéreux qui ne peut se développer que sur un support d'espèce bien déterminée et sans pourtant que celui-ci contribue en aucune façon à sa constitution anatomique par ses éléments propres; d'autre part, le greffon végétal qui peut se développer sur un support relativement très différent et contribuant de notable façon à sa constitution anatomique par un apport de ses éléments propres. Dans le premier cas, il y a une sorte de parasitisme; dans le second, une symbiose, ainsi que le démontre l'observation courante et les recherches expérimentales de Daniel sur les greffes végétales. Or, on serait tenté de penser à priori que le parasitisme admettrait deux espèces différentes plutôt que la symbiose ne le permettrait. En réalité, il n'y a, entre les

(1) Michaelis. *Soc. de Méd. int. de Berlin*, 1904. Analysé in *Presse médicale*, 30 novembre 1904.

greffes cancéreuses et les greffes végétales, de commun que le nom, et la distance qui les sépare au point de vue biologique vient certainement du fait qu'il s'agit, dans un cas, de tissus normaux, capables de variations et d'adaptation de leur activité dans un sens nouveau pour eux, tandis que, dans l'autre cas, il s'agit de tissus à évolution morbide étroitement adaptés à leur vie parasitaire et incapables d'aucune adaptation à un nouveau milieu.

*
* *

2° **La greffe se développe quelque temps puis régresse spontanément.** — Nous avons pu observer cette seconde éventualité dans 17 p. 100 des cas. Le nodule greffé augmente de volume, parfois même assez rapidement; il prend tous les caractères d'une tumeur active, ulcérée ou non, puis il régresse peu à peu. Il ne semble pas d'ailleurs que l'infection secondaire des ulcérations favorise le développement de la tumeur. Les régressions spontanées que nous avons pu observer ne sont nullement spéciales à la tumeur que nous avons étudiée; ce phénomène n'est pas absolument exceptionnel chez la souris, tandis qu'il est plutôt rare chez l'homme, surtout si l'on excepte les guérisons consécutives à l'intervention d'un événement fortuit, tel qu'un érysipèle curateur par exemple.

La diminution de volume peut être massive, portant à la fois sur tous les diamètres de la tumeur; c'est le cas le plus fréquent. D'autres fois, elle est précédée d'une fragmentation de la tumeur qui, réduite à l'état de petits noyaux, disparaît ensuite complètement.

*
* *

3° La greffe se développe et amène la mort de l'animal. — Ordinairement, le développement de la tumeur est rapide dès le début, et, de même que nous avons observé des séries où l'insuccès était presque complet, de même nous avons pu en obtenir où la virulence de la tumeur semblait exceptionnellement exaltée. La tumeur augmente de volume progressivement; ordinairement, elle est polylobulée, soit par fusionnement de plusieurs noyaux juxtaposés, soit par étranglement de sa surface par des brides conjonctives issues de la capsule d'enveloppe. La consistance en est ferme, et ne se ramollit que peu de temps avant l'ulcération. Celle-ci est survenue dans tous les cas où la mort semble avoir été directement liée à l'évolution de la tumeur et à son développement. Pourtant, la pullulation de germes infectieux dans la tumeur ne semble pas plus hâter l'évolution fatale qu'elle n'en empêche la régression spontanée ainsi que nous avons pu le faire remarquer plus haut.

Que la tumeur soit unique et massive ou au contraire nodulaire, l'ulcération a toujours les mêmes caractères; elle est d'abord humide, puis sèche, anfractueuse, profonde, rose par places, noirâtre et nécrosée en d'autres endroits. On reconnait bien là les caractères des ulcérations développées aux dépens des cancers épithéliaux et qui, comme l'on sait, sont tellement fréquentes qu'elles font véritablement partie de leur symptomatologie.

Au bout d'un temps variable suivant la virulence de la

tumeur et le terrain sur lequel elle évolue, parallèlement à son développement, on peut constater un notable amaigrissement de l'animal. La cachexie survient, puis la mort par épuisement des réserves.

Nous n'avons recherché ni l'anémie ni la leucocytose cancéreuses. Cette dernière est d'ailleurs, comme l'on sait, très inconstante dans les épithéliomas cutanés.

*
* *

Pour compléter l'observation des 129 tumeurs que nous avons pu étudier ainsi en les abandonnant à leur évolution naturelle, ajoutons que quatre animaux sont encore actuellement vivants, porteurs de tumeurs évoluant depuis très longtemps. L'une d'elles en voie de disparition spontanée évolue depuis 13 mois, ce qui représente un peu plus du tiers de la vie normale d'une souris. La variabilité d'action de cette tumeur joue donc dans des limites extrêmement étendues.

En résumé, sur les 129 greffes abandonnées à leur évolution naturelle, nous trouvons :

Insuccès	58	p. 100
Régressions spontanées	17	—
Morts du fait de la tumeur	25	—

Tumeurs irradiées.

Il nous reste à étudier l'évolution des tumeurs traitées par les rayons X. Là encore, nous devrons faire une subdivision et considérer successivement :

1° *Souris irradiées avec des rayons totaux.*

2° *Souris irradiées avec des rayons filtrées*. Deux animaux seulement ont été traités par ce deuxième procédé.

Les sujets à irradier étaient choisis parmi ceux qui semblaient être porteurs d'une tumeur en pleine activité, et en évitant les tumeurs ulcérées toujours infectées. Pourtant il nous est arrivé de voir l'ulcération se produire après le traitement; nous étudierons plus loin dans quelles circonstances.

1° **Souris irradiées avec des rayons totaux.** — Nous avons irradié 7 souris par cette méthode et avons observé les phénomènes suivants :

N° I. — Irradiation de 13H. Biopsie le 5e jour après l'irradiation. La tumeur n'a pas changé de volume ni d'aspect macroscopique.

N° II. — Irradiation de 22H. Autopsie 5 jours après. Pas de changement notable du volume de la tumeur.

N° III. — Irradiation de 22H. Autopsie 6 jours après. Diminution appréciable de la tumeur.

N° IV. — Irradiation de 22H. Autopsie 7 jours après. Diminution appréciable de la tumeur.

N° V. — Irradiation de 22H. Autopsie 9 jours après. Diminution très sensible de la tumeur.

N° VI. — Irradiation de 22H. Autopsie 11 jours après. Diminution de la tumeur réduite à environ la moitié de son volume primitif.

N° VII. — Irradiation de 30H. Autopsie 6 jours après. Diminution du volume de la tumeur.

Dans aucun de ces cas, et malgré la dose énorme de rayons absorbés, nous n'avons observé d'accidents cutanés. Sous la peau intacte, la tumeur régressait dès le 6e jour avec une dose massive de 22H.

Cette réaction témoigne d'une remarquable sensibilité de la tumeur à l'action des rayons X. La période latente est ici très réduite, et il y a une opposition vraiment remarquable entre l'effet produit sur la tumeur, constant, vigoureux et rapide, et l'intégrité absolue des téguments; c'est, réalisé expérimentalement, le but que l'on recherche constamment en clinique dans la thérapie du cancer. Il ne s'est donc pas produit ici, avec ces doses ultra-massives, cette sidération des lésions que craignent certains auteurs dans le traitement du cancer humain. Broca qui a préconisé les doses fortes, 20H, dans les cancers non ulcérés, 25H, et au-dessus avec les cancers ulcérés, a obtenu avec cette méthode de beaux résultats. Cependant, hâtons-nous de dire qu'une différence complète sépare ici la thérapie du cancer chez l'homme et chez la souris, c'est l'énorme variation qui existe entre la sensibilité de la peau, beaucoup plus résistante chez celle-là que chez celui-ci.

Ajoutons que dans le cas où nous avons sacrifié la souris 11 jours après une irradiation de 22H, la résorption avait été rapide puisque le volume était diminué de moitié, et, malgré cette désintégration brutale et massive, l'animal n'a présenté aucun accident toxémique appréciable. Sidération des lésions et intoxication par résorption massive ne sont donc pas les accidents les plus à redouter

dans les rœntgenthérapies par fortes doses. Broca et Bergonié ne les craignent pas. Béclère pense que la résorption massive est surtout à craindre avec les sarcomes à régression rapide. Enfin Guilleminot estime que l'on peut retirer de cette méthode tous les avantages qu'elle comporte sans s'exposer à aucun de ses inconvénients, en répartissant l'irradiation sur trois ou quatre séances dont le rapprochement permettrait aux cellules normales de se réparer sans en laisser le temps aux cellules cancéreuses.

*
* *

2° **Souris irradiées avec des rayons filtrés.** — Nous avons soumis aux rayons X filtrés deux souris porteuses de tumeurs en pleine activité. Les rayons employés étaient sélectionnés avec 4 millimètres d'aluminium. Nous n'avons pu, en conséquence, pratiquer de fortes irradiations en une seule séance. Aussi le résultat a-t-il été beaucoup moins rapide qu'avec les doses de rayons bruts. Après une irradiation de 2H seulement, on constate le 5e jour une notable augmentation de la tumeur qui a progressé plus rapidement que dans les jours précédents. L'une d'elles est même ulcérée; dans ce cas, ni la dose employée, ni le caractère pénétrant des rayons X, ni le temps écoulé depuis l'irradiation, ni l'aspect de l'ulcération, ne permettent de penser qu'il s'agit d'un ulcère de Rœntgen. Nous pratiquons immédiatement une seconde irradiation de 10H. Une semaine après, les tumeurs ont diminué de volume; nous faisons encore une irradiation de 10H avec des rayons

filtrés comme pour les deux premières séances. La tumeur continue à décroître progressivement jusqu'au jour où les animaux sont sacrifiés pour l'examen histologique de la tumeur.

Rappelons que ces phénomènes de radioexcitation ont été signalés par plusieurs auteurs et que, comme le disent P. Marie et Clunet, « l'on commence à redouter les doses insuffisantes au même titre que les doses trop fortes qui produisent des radiodermites graves. » Dans notre cas, l'action excitante des rayons X, véritable coup de fouet donné à la néoplasie, a été rapidement jugulée par de nouvelles et plus fortes irradiations.

*
* *

En résumé, sur les neuf tumeurs irradiées avec des rayons totaux ou filtrés, nous avons eu, non pas neuf guérisons, puisque les animaux ont été sacrifiés avant que la tumeur ait eu le temps de disparaître, mais huit régressions très nettes; dans les cas où la diminution de volume n'a pas été observée, l'animal fut sacrifié le 5e jour après l'irradiation, et, si l'aspect macroscopique ne révélait aucune altération, l'examen histologique a décelé une action très nette des rayons X.

*
* *

Au cours de ces observations, nous avons pu faire quelques remarques qui nous ont semblé intéressantes et qui concernent.

1° *L'immunité*;

2° *Les récidives et les métastases*;
3° *La contagion*;

*
* *

1° **Immunité.** — Nous avons pu constater que deux nodules cancéreux greffés le même jour et dans les mêmes conditions étaient capables d'évoluer chacun pour son propre compte, alors même que l'un d'eux était plus fort et plus vigoureux que l'autre. Dans un cas, le greffon le plus petit devint même au bout de quelque temps le plus volumineux. Cependant, dans la majorité des cas, les tumeurs multiples se sont réduites progressivement à l'unité, les petits nodules cédant peu à peu la place aux plus développés. Cette évolution est donc absolument comparable à celle des tumeurs greffées non plus simultanément, mais successivement.

On sait, en effet, que, si l'on greffe sur un animal porteur d'un cancer bien développé, un fragment de tumeur de même nature, ce dernier se développe peu ou pas. On connait à ce sujet l'explication donnée par Ehrlich et sa théorie de l'athrepsie. Cet auteur pense que la tumeur primitive se développe aux dépens d'une substance de nature indéterminée qu'elle puise dans l'organisme. Si un deuxième greffon est implanté, il aura besoin pour se développer de la même substance. Mais celle-ci est absorbée tout entière par l'autre tumeur plus vigoureuse, et la seconde meurt athrepsique par défaut de nutrition.

Dans un autre ordre d'idées, signalons en passant que sur neuf souris qui mirent bas au cours des expériences,

il y eut quatre insuccès de greffes, trois régressions spontanées et deux morts. La gestation semble donc n'avoir eu absolument aucune influence sur la marche du cancer, ne l'ayant ni ralentie, ainsi qu'il arrive ordinairement avec les tumeurs mammaires, ni accélérée par surcroît de travail infligé à l'organisme.

*
* *

2° **Métastases et récidives.** — Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de récidives puisque l'évolution après irradiation rœntgénienne a été suivie très peu de temps. Cependant, étant donné la constance et la rapidité d'action des rayons X sur la tumeur, il est permis de croire que la guérison serait complète et définitive par ce traitement.

Nous jugeons qu'il serait intéressant de compléter cette recherche et d'observer si des métastases se produiraient après la régression de la tumeur primitive. Pautrier pense que la dissociation des masses néoplasiques peut, par ouverture des espaces lymphatiques, provoquer un essaimage de cellules cancéreuses dans l'organisme. Nous croyons qu'avec la tumeur que nous avons étudiée, dont la dissociation par les rayons X est poussée à ses extrêmes limites, cette éventualité ne manquerait pas de se produire si elle était possible. Ajoutons que nous n'avons jamais observé au cours des autopsies pratiquées sur nombre de nos animaux, de métastases cancéreuses. Nous avons seulement observé dans plusieurs cas de tumeurs ulcérées, une augmentation de volume des ganglions axillaires du côté correspondant au cancer. Malgré leur

hypertrophie, leur faible volume ne nous a jamais permis de pouvoir en pratiquer l'examen histologique et de déterminer ainsi s'il s'agissait d'une métastase véritable ou d'une infection banale.

*
* *

3° **Contagion.** — Borrel, se fondant sur ses observations, pense qu'il existe dans certains cas de véritables épidémies de cancer chez la souris (1). Morau se montre également partisan de la contagiosité de tumeurs qu'il observa chez la souris. Parmi les auteurs qui s'élèvent contre cette opinion et contre la transmissibilité par les ectoparasites, signalons Ménétrier et Netter pour qui cette contagion n'est qu'une apparence due à la transmission par de véritables greffes. Bashford et ses collaborateurs du Comité anglais pour l'étude du Cancer n'admettent pas plus la contagiosité du cancer de la souris et ne l'ont jamais observée. Disons seulement que, depuis plus d'un an que nous suivons la même tumeur, nous n'avons jamais observé son développement sur des animaux non greffés.

*
* *

Nous donnons pour terminer cette étude le tableau résumant les diverses phases évolutives observées au cours des passages successifs. Les taches noires figurent

(1) Borrel. Epithélioses infectieuses et épithéliomas. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1903. — *X° Congrès de dermatologie*. Berlin 1904. Analysé in *Presse médicale*, septembre 1904.

les nodules cancéreux; les surfaces blanches cernées d'un trait noir représentent les nodules ulcérés. Leurs dimensions sont notablement inférieures à la grandeur naturelle.

Légende.

A Devant un chiffre indique une souris provenant de l'élevage anglais.

1 Chiffre seul indique une souris provenant de l'élevage français.

♀ Indique une femelle qui a mis bas.

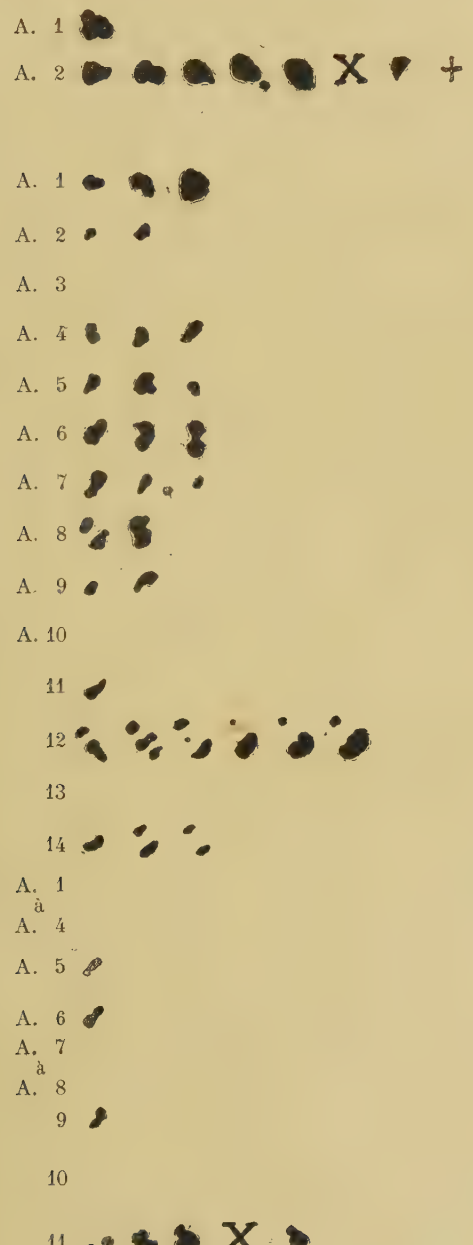
† Animal mort au cours de l'observation.

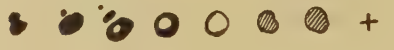
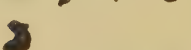
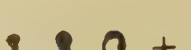
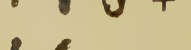
X Tumeur ayant été exposée aux rayons X.

O Tumeur ulcérée.

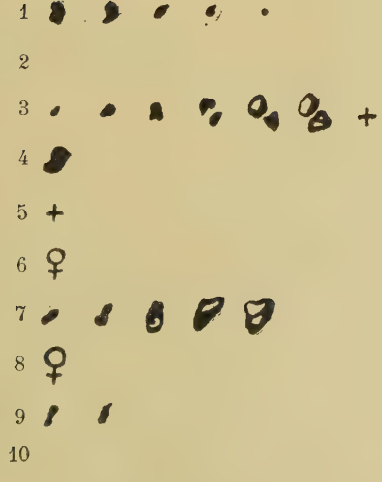
Tumeur.

Tumeur ulcérée recouverte d'une croute épaisse.


A. 1
A. 2
Opérée pour greffe de la série I. Mort par cachexie.
Opérée 1/2 tumeur enlevée le 5e jour après 13 H. pour examen.
I
A. 1
Sacrifiée pour greffer la série II.
A. 2
A. 3
A. 4
A. 5
A. 6
Sacrifiée le 20e jour après la greffe pour greffer la série II.
A. 7
A. 8
A. 9
A. 10
11
12
Sacrifiée le 56e jour pour greffer la série IIB.
13
14
II
A. 1
à
A. 4
A. 5
A. 6
A. 7
à
A. 8
9
10
11
Sacrifiée le 7e jour après 22 H. pour examen.

II[B]	A. 1		Sacrifiée le 6e jour après 22 H. pour examen.
	A. 2		
	A. 3		Sacrifiée le 43e jour après la greffe pour donner la série III[B].
	A. 4 à A. 6		
	A. 7		Sacrifiée le 21e jour après la greffe pour donner la série III.
III	A. 1		
	A. 2		Sacrifiée le 6e jour après 30 H. pour examen.
	A. 3 à A. 8		
III[B]	A. 1		
	A. 2		Vivante le 13e mois après la greffe.
	A. 3		Sacrifiée le 5e jour après 22 H. pour examen.
	A. 4		Sacrifiée le 9e jour après 22 H. pour examen.
	A. 5		
	A. 6		Sacrifiée le 11e jour après 22 H. pour examen.
	A. 7		
	A. 8		Sacrifiée le 18e jour après la greffe pour donner la série IV.
	A. 9		
	A. 10		Sacrifiée le 18e jour après la greffe pour donner la série IV.
IV	1		
	2 et 3		
	4		
	5		
	6		

Sacrifiée le 26e jour après la greffe pour donner la série V.



Sacrifiée le 20e jour après la greffe pour donner la série VII.

VII

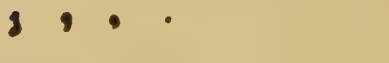
1

2

3 et 4

5

6

7 

8 et 9

Sacrifiée le 31e jour après la greffe pour donner la série VIII.

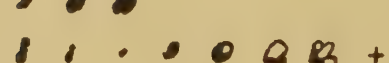
VIII

1

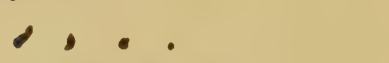
2

3

4

5 

6

7 

8

9

10

Sacrifiée le 27e jour après la greffe pour donner la série IX.

Sacrifiée le 27e jour après la greffe pour donner la série IX.

IX

1

2

3

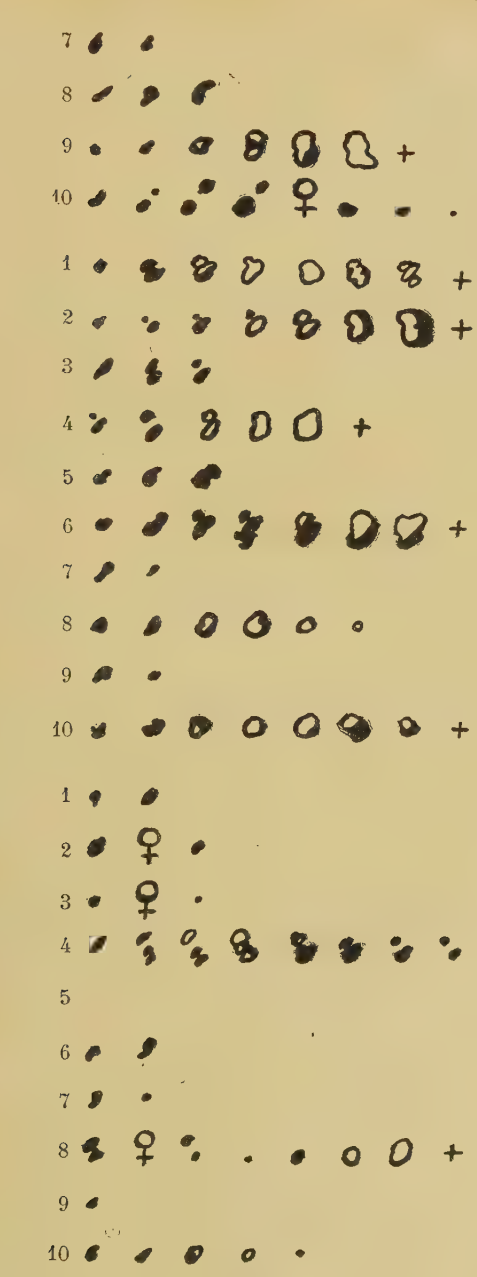
4

5

6

Vivante 6 mois après la greffe.

Sacrifiée le 22e jour après la greffe pour donner la série X.



Sacrifiée le 22e jour après la greffe pour donner la série X.

Sacrifiée le 18e jour après la greffe pour donner la série XI.

Sacrifiée le 17e jour après la greffe pour donner la série XII.

Sacrifiée le 17e jour après la greffe pour donner la série XII.

XII

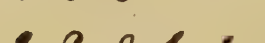
1

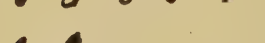
2

Vivante 4 mois après la greffe.

3

4

5 

6 

Sacrifiée le 15e jour après la greffe pour donner la série XIII.

7

Sacrifiée le 45e jour après la greffe pour donner la série XIII$_B$.

8

Sacrifiée le 15e jour après la greffe pour donner la série XIII.

9

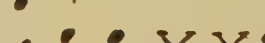
10

XIII

1

Vivante 3 mois 1/2 après la greffe.

2

3 

Sacrifiée pour examen après irradiation par rayons pénétrants 2 H. et 10 H., puis une 3e séance de 10 H.

4

5

6

7

Sacrifiée pour examen après irradiation par rayons pénétrants 2 h. et 10 H., puis une 3e séance de 10 H.

8

XIII^B

1

2 et 3

4

DEUXIÈME PARTIE

STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR ABANDONNÉE A SON ÉVOLUTION NATURELLE

Dans les anciennes classifications, la néoplasie que nous étudions aurait été placée dans la catégorie des tumeurs homologues ou homœomorphes. Elle reproduit, en effet, d'une façon caractéristique un tissu de l'organisme. Mais ainsi que Muller le montra, toute tumeur possède dans les tissus normaux son type caractéristique; aussi est-il inutile de retenir ces vieilles distinctions. Virchow l'aurait classée dans les tumeurs histioïdes. Il s'agit, en effet, d'un cancer épithélial dérivé du revêtement cutané et formé d'un seul élément anatomique, évoluant suivant ses caractères propres.

Caractéristiques histologiques du tégument externe.

Les tumeurs reproduisant de façon plus ou moins parfaite, selon la loi de Muller, les tissus de l'organisme, nous

devons, avant de décrire l'histologie de cet épithéliome, rappeler la disposition normale du tégument externe dont elle dérive.

Ce tégument comprend, d'une façon schématique, une pièce principale et des annexes.

Éliminons immédiatement l'étude de ceux-ci qui ne rentrent pas dans notre sujet; ce sont les glandes cutanées, sébacées, sudoripares, mammaires, et les phanères cutanés, ongles et poils.

La pièce principale est elle-même d'une certaine complexité. On trouve, en allant de la profondeur à la périphérie le derme et l'épiderme.

Le derme, qui nous intéresse peu, se compose de tissu conjonctif sous-cutané lâche, dissociable et logeant les glandes sudoripares et les poils. Au-dessus de cette première couche, on trouve le chorion, formé de cellules conjonctives anastomosées, de faisceaux conjontifs et de fibres élastiques à disposition réticulaire ; le tout baignant dans la substance fondamentale ou hyaloplasma. Enfin, plus superficiellement encore, se trouve le corps réticulaire, composé des mêmes éléments que le chorion, mais avec une raréfaction moindre des cellules conjonctives et plus grande des faisceaux conjonctifs. Des papilles sont formées aux dépens de cette zone; elles sont entourées à leur surface par un fin reticulum élastique, et comprennent à leur centre, suivant leur grand axe, un arbre vasculo-nerveux développé. Des trois régions du derme, cette dernière est la plus jeune, la plus riche en cellules, à l'encontre de la couche profonde, riche en éléments âgés.

Comme le derme, *l'épiderme* se compose de plusieurs assises. La division de Malpighi en corps muqueux et couche cornée est toujours absolument exacte, mais insuffisante, chacune de ces deux divisions devant elle-même se subdiviser en parties constituantes. Nous décrirons successivement chacune de celles-ci.

On trouve tout d'abord, reposant sur une basale extrêmement mince et difficile à voir, une couche basilaire. Celle-ci est formée par une rangée ordinairement unique et les éléments cellulaires qui la composent sont habituellement allongés verticalement, par pression réciproque.

Dans certains épithéliums, cette assise est même tellement serrée qu'elle simule un plasmode semé de noyaux. Lorsque les éléments sont nettement séparés, des ponts protoplasmiques peuvent les réunir. Leur noyau est normalement apical et le protoplasma pigmenté. Au-dessus de l'assise basiliaire, on trouve une zone formée de plusieurs rangées de cellules polyédriques, à noyau central et à protoplasma figuré, composé de filaments chromophiles ou fibrilles épidermiques que certaines colorations peuvent mettre en évidence et dont les ponts d'union ne seraient que les expansions.

Le stratum granulosum vient ensuite, formé de cellules aplaties, disposées en une couche plus ou moins continue et reliées entre elles par des ponts très courts. Dans le protoplasma se trouvent des granulations d'éléidine d'origine inconnue, et qui auraient une action sur la formation de la kératine. Au-dessus de cette couche, se trouve le stratum lucidum; clair, ondulé à sa face profonde, plan à sa face

périphérique, il est formé de cellules dont le noyau est atrophié et dont le protoplasma contient de l'éléidine diffuse. On peut, avec Ranvier, distinguer dans cette zone une couche profonde, le stratum intermedium, et une superficielle, le stratum lucidum proprement dit, dont les affinités colorantes, après fixation par la solution de Flemming, sont différentes. Le stratum corneum, que l'on trouve ensuite, est composé d'éléments lenticulaires, prenant sur les coupes un aspect fusiforme, comme le noyau atrophié qu'ils contiennent, et limités par une sorte de capsule constituée par les fibrilles épidermiques qui se sont réunies à la périphérie. Cette couche cornée est formée par un nombre assez considérable d'assises cellulaires superposées dont les plus superficielles se dissocient et se divisent en fines lamelles pour fournir le stratum disjunctum dont les caractères colorants sont les mêmes que ceux du stratum corneum.

Classification des épithéliomes cutanés.

Les tumeurs qui reconnaissent le tégument cutané pour origine peuvent avoir pour point de départ la couche basale ou les annexes. Éliminons dès maintenant cette deuxième catégorie pour ne retenir que la première.

La couche basale peut, en proliférant, reproduire des cellules ayant encore d'étroites analogies morphologiques avec ses éléments constitutifs. Il se forme ainsi des boyaux épithéliaux remplis de cellules devenant globuleuses ou

même fusiformes au centre, mais n'évoluant pas vers la kératinisation. Ces tumeurs reconnaissent d'ailleurs le plus souvent pour point de départ l'assise basilaire d'une muqueuse qui, normalement, ne se kératinise pas. Cornil et Ranvier donnent à ces formations le nom d'épithéliome pavimenteux tubulé ; c'est le cancer à cellules basales de Krompecher, le cancer baso-cellulaire de Darier (1).

Cette forme est remplacée dans la classification de Ménétrier par les épithéliomes pavimenteux métatypiques, atypiques, et d'origine hétérotopique.

Si la couche basale, au lieu de se reproduire toujours sensiblement identique à elle-même, évolue dans le même sens qu'un épiderme normal, l'aspect observé sera tout différent; le corps muqueux de Malpighi forme une couche cornée, mais celle-ci, enserrée dans l'intérieur des tissus, ne peut s'éliminer par desquamation, et se présente sur des coupes transversales sous forme de cercles de kératine formés d'écailles concentriques, imbriquées comme celles d'un bulbe d'oignon. Sur une coupe longitudinale, on aperçoit les lames de kératine que l'on peut suivre parfois sur une assez grande longueur, légèrement ondulées, et d'autant plus dissociées que la kératinisation est plus avancée. Ces dispositions ont valu à cette seconde forme de tumeur les noms d'épithéliome pavimenteux lobulé à globes épidermiques ou d'épithéliome perlé ; c'est encore le Hornkrebs des auteurs allemands, l'épithélioma spinocellulaire de Darier. Ménétrier oppose cette forme aux trois autres :

(1) Darier. Classification des épithéliomes cutanés, *Congrès de dermat.* Berlin.

métatypique, atypique et hétérotopique, sous le nom *d'épithéliome pavimenteux typique.*

C'est à cette catégorie de tumeurs qu'appartient celle que nous étudions ici.

Caractéristiques histologiques de la tumeur Bashford.

Nous avons étudié treize tumeurs qui avaient été abandonnées à leur évolution naturelle. Sur ces treize tumeurs, une provenait de l'élevage de Bashford; c'est la tumeur originale qui nous a servi de point de départ. Dix autres tumeurs appartiennent à des souris qui ont fourni des greffons. Deux autres enfin viennent d'animaux porteurs de tumeurs multiples dont les unes ont été irradiées par les rayons X et les autres protégées avec des feuilles de plomb de 2 millimètres d'épaisseur. Ces tumeurs présentent toutes les mêmes caractères morphologiques, plus ou moins accentués, il est vrai, mais toujours bien reconnaissables.

*
* *

Le parenchyme de la tumeur forme presque toute la masse. On sait, en effet, que lorsque l'on greffe une tumeur, seul l'élément cellulaire pathologique prolifère. Le substratum conjonctif qui lui sert d'appui, de soutien, reste à l'état de squelette pour ainsi dire, et n'existe que dans la mesure où il est nécessité par le passage des vaisseaux nourriciers du cancer.

Fig. 1. — La coupe passe par la périphérie de la tumeur.

On aperçoit la capsule fibro-conjonctive vascularisée qui enserre et limite la néoplasie. La prolifération présente son maximum d'activité. Les globes cornés sont rares, petits, à peine ébauchés, la kératinisation n'ayant pu encore se faire. Le tissu conjonctif interstitiel est assez rare, et, dans certaines préparations, les boyaux cancéreux, tassés les uns contre les autres, l'étouffent presque entièrement. La tumeur reproduit dans cette région l'évolution typique du tégument externe depuis la couche basilaire jusqu'au stratum corneum.

A. Capsule conjonctivo-vasculaire d'enveloppe.
B. Boyaux de cellules actives.
C. Globe corné (Stratum corneum en coupe transversale).
D. Stratum corneum en coupe longitudinale.
E. Tissu conjonctif interstitiel.

Fig. 2. — Coupe schématique de la zone active de la tumeur, à la limite périphérique.

On aperçoit très nettement les diverses assises cellulaires, reproduisant l'aspect du tégument externe. *L'assise basilaire*, reposant sur sa basale, est formée de cellules en palissade à protoplasma très chromophile. *Les cellules polyédriques* qui viennent ensuite se chargent de pigment ; plus haut, on voit les *cellules à éléidine* dont l'influence sur la kératinisation est bien connue. Chaque grain est entouré d'une auréole transparente, particulièrement visible sur les grains volumineux. On aperçoit dans le champ de la coupe des divisions mitotiques, normales ou non, et des noyaux en rosaces, puis, plus à la périphérie, des noyaux hypochromatiques, vacuolaires, avec accumulation de croûtes de chromatine à leur surface. D'autres sont hyperchromatiques, pycnotiques ou en caryorrhexis.

A. Cellule en caryocinèse appartenant à l'assise basilaire.
B. Granulations pigmentaires.
C. Divisions mitotiques tripolaires.
D. Noyaux en rosace.
E. Noyau avec croute chromatique à sa périphérie.
F. Noyau pycnotique.
G. Noyau en caryorrhexis.

A la périphérie, les assises cellulaires présentent leur maximum d'activité. C'est par sa zone la plus superficielle, en effet, que la tumeur se développe de proche en proche, envahissant progressivement le tissu cellulaire et les muscles de la paroi abdominale. Les cellules y présentent une vitalité remarquable, pressées les unes contre les autres en amas très chromophiles, et c'est là que l'on trouve le maximum de karyokinèses. On reconnaît bien l'assise basilaire de l'épiderme avec ses cellules en palissade. Puis la couche de cellules polyédriques. Dans les boyaux épithéliaux de formation récente, la kératinisation ne s'est pas encore effectuée. Dans ceux où le processus pathologique se trouve à un stade plus avancé, en même temps que l'éléidine apparaît, le protoplasma s'altère et se kératinise ; les noyaux deviennent pycnotiques et l'on arrive ainsi à la formation des globes cornés.

A mesure que l'on s'approche du *centre* de la tumeur, l'activité s'amoindrit. Les cellules vivantes se font plus rares et ne se présentent plus que sous forme de groupements clairsemés entourés de masses cornées.

Au milieu de ces apparences, bien caractéristiques de l'épithélioma pavimenteux stratifié typique, nous avons relevé quelques particularités qui nous ont semblé plus intéressantes et sur lesquelles nous allons insister maintenant. Elles sont de deux ordres, suivant qu'elles ont trait au noyau ou au cytoplasma.

* *
* *

Altérations nucléaires. — Citons d'abord rapidement les altérations nucléaires classiques, constantes dans toutes les formes de cancer épithélial pavimenteux. Puis nous décrirons certains aspects anormaux qui nous ont paru remarquables.

Les mitoses anormales ne semblent pas dans ce cancer particulièrement fréquentes, à première vue du moins. Cependant, en examinant les coupes, on peut se convaincre que les figures karyokinétiques sont, dans leur totalité, relativement rares, et que, proportionnellement à leur nombre, les anomalies de division sont au contraire assez nombreuses. La division mitotique tripolaire asymétrique compte parmi les plus fréquentes. Parmi les autres anomalies, citons les divisions en W. Les mitoses bipolaires inégales se rencontrent également, et donnent naissance, lorsqu'elles ne sont pas suivies de division protoplasmique, à la formation de fausses inclusions cellulaires. Le petit noyau subit ordinairement une dégénérescence plus rapide que l'autre et apparaît hyper ou hypochromatique. Les divisions ne sont pas suffisamment fréquentes pour donner naissance à des cellules géantes. La dégénérescence pycnotique, la karyolyse, l'inégalité nucléaire, sont ordinaires. Nous avons pu observer également des ébauches de divisions directes par étranglement du noyau suivant son plan équatorial.

Signalons l'existence de dispositions spéciales de la chromatine à l'intérieur du noyau, produisant des forma-

Fig. 3. — Coupe passant par le centre de la tumeur.

L'activité cellulaire de la couche basale est extrêmement affaiblie et les noyaux retiennent les colorants avec une vigueur moindre. Le tissu conjonctif interstitiel est très rare et la masse de kératine occupe une grande partie de la coupe. On voit encore des globes épidermiques dont les uns sont en voie de formation et dont les autres ont par confluence donné naissance à de grandes étendues de kératine amorphe où l'on ne voit plus de noyaux mais seulement ça et là quelques débris de chromatine.

A. Globe corné de formation récente.
B. Masse amorphe de kératine stratifiée.
C. Vaisseau de néoformation dans le corps même d'un boyau épithélial.
D. Passage brusque d'un tube épithélial à la masse cornée (cellules hydropiques).

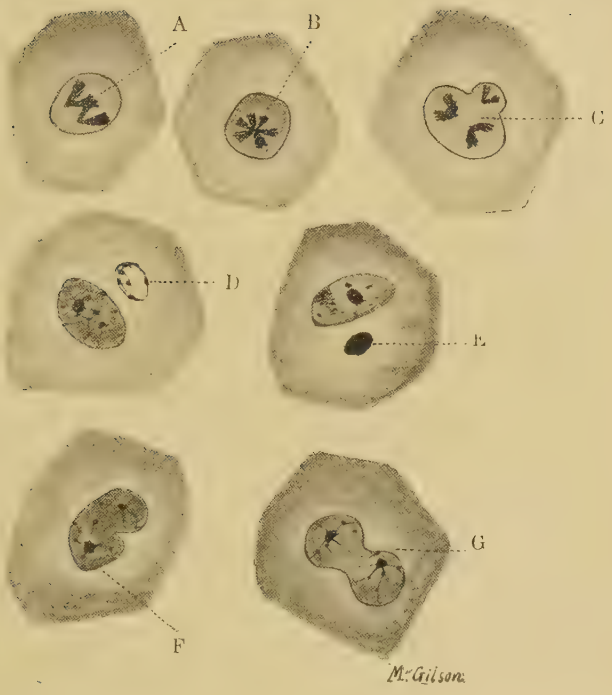


Fig. 4. — Schéma.

A. Mitose anormale bipolaire en W.
B. Mitose anormale tripolaire symétrique
C. Mitose anormale tripolaire asymétrique.
D. Pseudo-inclusion. Petit noyau hypochromatique.
E. Pseudo-inclusion. Petit noyau hyperchromatique.
F. Amitose à début unilatéral.
G. Amitose symétrique.

tions en rosace. Le filament se rassemble en granulations qui se disposent symétriquement près de la périphérie du noyau (fig. 2); autour de ces granulations, de nombre variable (de 5 à 7) se disposent des filaments qui partant du centre, semblent diviser le noyau en autant de tranches qu'il y a de granulations chromophiles.

A côté de ces noyaux en rosace, il en existe d'autres qui ont un anneau central d'où partent des épines n'atteignant pas exactement l'enveloppe nucléaire.

Outre ces aspects particuliers, il est intéressant d'étudier l'ensemble des phénomènes évolutifs des couches cellulaires.

La dégénérescence cornée représente, en somme, l'évolution normale de l'assise basilaire de l'épiderme. La kératinisation est donc un fait banal dans l'évolution des tumeurs épithéliales pavimenteuses typiques, et c'est le processus que l'on observe le plus fréquemment. Mais, en plus de cette dégénérescence que l'on pourrait appeler dégénérescence sèche, et en opposition avec elle, il existe une dégénérescence humide des cellules malpighiennes. On voit, en effet, à un faible grossissement, des îlots plus clairs, relativement rares, il est vrai, mais qui sont, comme les globes cornés eux-mêmes, d'autant plus nombreux que l'on va de la périphérie vers le centre de la tumeur. Examinés à un fort grossissement, ces amas présentent un aspect tout particulier. Ils sont constitués par des éléments cellulaires à protoplasma clair, non kératinisé, à contours anguleux polyédriques. Leur volume, dans l'ensemble, et surtout celui de leurs noyaux,

est nettement supérieur par rapport aux cellules voisines. A partir de ces éléments jusqu'à l'assise basilaire active, on rencontre toutes les transitions qui permettent de reconstituer leur évolution. Les noyaux des cellules malpighiennes, d'abord très chromophiles, semblent se gonfler, en même temps qu'ils retiennent moins fortement les colorants. Ils atteignent peu à peu un volume considérable; le filament nucléaire paraît alors très fin, sans aucune tendance à la pycnose. A ce moment, on peut voir l'enveloppe nucléaire se plisser et le phénomène de la caryolysé se produire. Mais il arrive aussi parfois que le noyau soit moins résistant, et que, sous l'influence de la poussée intérieure, sa paroi cède en un point. Il s'ouvre alors, se fend, et la chromatine se répand dans le cytoplasma sous forme de très fines granulations. D'autres fois, la rupture se fait suivant une surface et non plus sur une ligne, et l'on peut alors voir un clapet nucléaire soulevé et projeté; tandis que cet opercule se détache, les granulations nucléaires font irruption dans la cellule. Il faut remarquer que ces individualités cellulaires sont extrêmement avides d'eau; non seulement, en effet, elles sont gonflées de par leur évolution au sein des tissus, mais leur déshydratation au cours de la coloration des coupes est particulièrement difficile. *Il est donc permis de penser qu'à côté de la kératinisation qui représente la dégénérescence sèche de cette tumeur, il existe une dégénérescence humide, caractérisée par une hydropisie cellulaire avec caryolyse ou rupture nucléaire consécutives.*

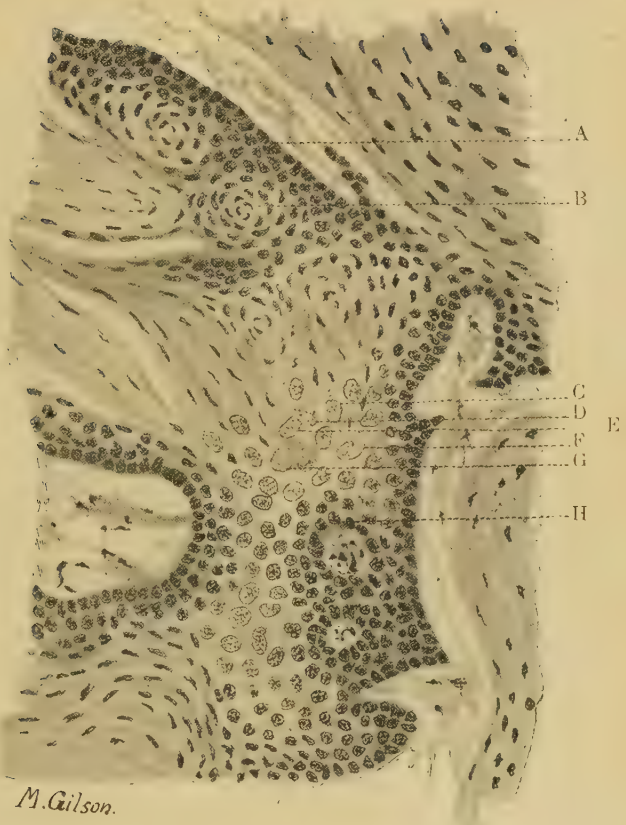


Fig. 5. — L'assise basilaire peut évoluer vers la kératinisation; c'est son évolution normale dans l'épithélioma pavimenteux typique. Mais, à côté de ce phénomène, il en peut exister un autre, plus rare, la dégénérescence hydropique des cellules avec gonflement, caryolyse ou rupture nucléaire.

A. Assise basilaire qui va évoluer vers la kératinisation.
B. Globe corné.
C. Noyau hydropique en caryolyse.
D. Opercule nucléaire projeté par un noyau hydropique.
E. Noyau hydropique dont l'opercule détaché a été projeté en même temps que ses granulations de chromatine.
F. Noyau hydropique déhiscent avec projections de chromatine.
G. Débris de noyau hydropique fragmenté.
H. Assise basilaire évoluant vers la dégénérescence hydropique.

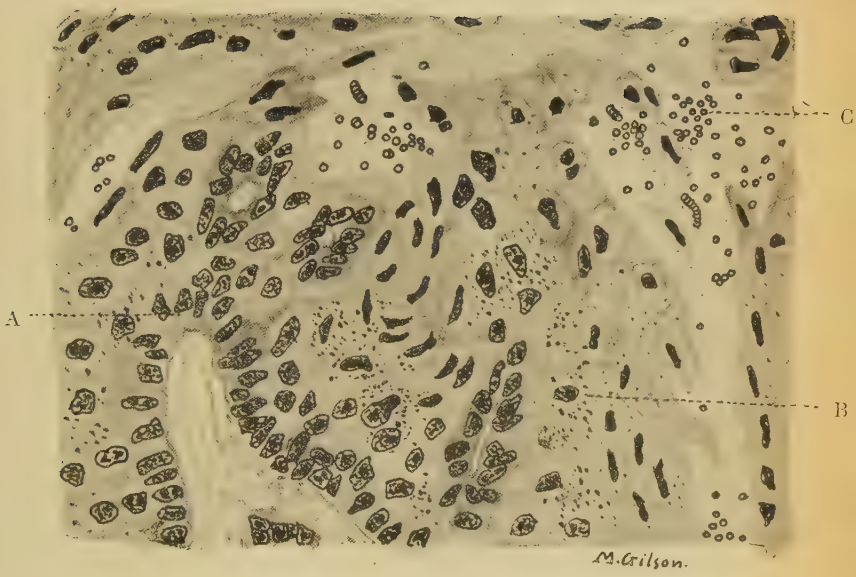


Fig. 6. — Coupe d'une partie du centre de la tumeur.

La dégénérescence cornée porte même sur les premières assises du corps muqueux de Malpighi, à l'exception toutefois à l'assise basilaire qui reste active. De petites hémorragies envahissent tous les interstices. Elles proviennent de la dislocation cellulaire qui a provoqué une rupture des papilles bien visible sur la fig. 7.

A. Assise basilaire active.
B. Cellule en kératinisation, avec des grains d'éléidine.
C. Hémorragie.

*
* *

Altérations cytoplasmiques. — La kératinisation est, bien entendu, l'altération cytoplasmique la plus constante. Mais, dans cette tumeur, elle se fait avec une force remarquable, et l'on trouve des zones entièrement transformées en blocs cornés. Sa disposition peut rester caractéristique, avec des stratifications concentriques plus ou moins serrées; souvent aussi, il y a une véritable dislocation et la kératinisation se présente sous forme de lamelles bien caractéristiques contenant encore quelques noyaux parakératosiques; à un stade plus avancé encore, la désagrégation est portée à son comble et la kératine forme des amas de granulations amorphes où l'on ne peut retrouver même aucune trace de structure.

Cette dislocation des blocs de kératine est tellement violente et brutale que les couches cellulaires disposées autour des papilles se disjoignent complètement et que leur rupture entraîne l'ouverture des petits vaisseaux qui y sont contenus. Ainsi se constituent dans la tumeur des hémorragies qui vont fuser entre tous les interstices. Il ne s'agit donc pas d'un processus hémorragique primitif par congestion ou par altération des parois vasculaires mais d'un phénomène purement mécanique et secondaire. Le sang provoque une poussée qui n'est plus équilibrée par la présence des assises cellulaires; à la faveur de cette rupture d'équilibre, les vaisseaux se rompent et les globules sanguins font irruption jusque dans les moindres interstices. *L'hémorragie est constante dans cette tumeur lorsqu'elle*

évolue depuis assez longtemps pour que la kératinisation soit suffisamment avancée : elle constitue alors, non pas un accident, ou une complication, mais un phénomène nécessaire, lié à sa régression rapide et à la dislocation massive des blocs de kératine.

Pathogénie

Il n'est pas, à l'heure actuelle, de question plus discutée que la pathogénie des tumeurs. Les opinions contraires, appuyées sur des faits indiscutables, se divisent en deux grandes classes : théories cellulaires et théories parasitaires. Il nous semble d'ailleurs impossible de fixer une pathogénie unique, applicable à toutes les tumeurs. Celles-ci constituent un ensemble nosologique trop varié, trop disparate, à évolution trop dissemblable selon les cas, pour qu'elles aient toutes une seule et même cause. On parviendra quelque jour, il n'en faut pas douter, à diviser nombre d'entre elles, réunies encore maintenant en un seul chapitre. La séparation des tumeurs inflammatoires est un pas fait vers ce démembrement d'une classification vraiment trop hétérogène. Tandis que la connaissance plus approfondie des caractères de certaines tumeurs les fera rentrer dans le cadre d'affections déjà connues et décrites, d'autres groupements prendront une autonomie absolue. Il existe certainement plusieurs pathogénies des tumeurs et il est évident que l'on ne peut vraiment pas prétendre en établir une qui soit valable à la

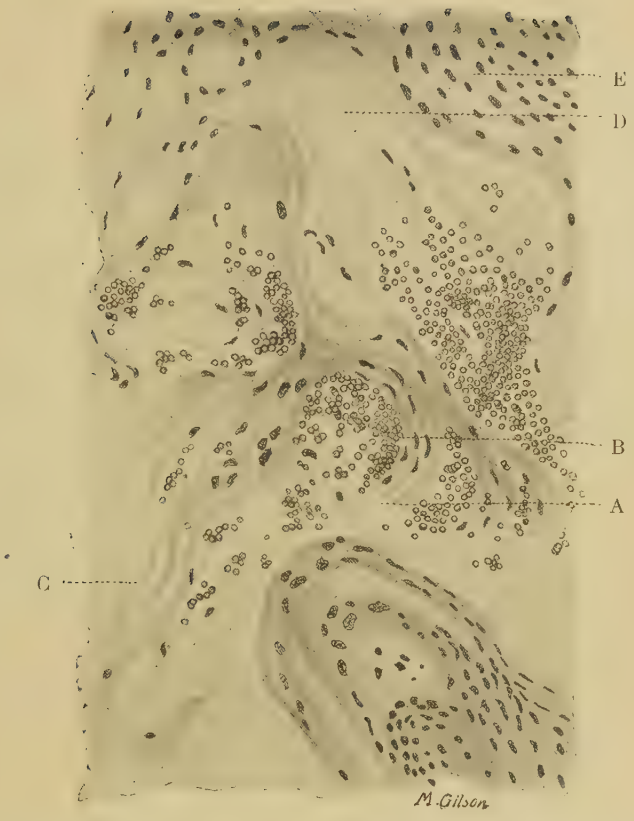


Fig. 7 — Cette coupe montre avec la plus grande netteté le mode de formation des hémorragies dont la constance est si grande dans cette tumeur.
En certains points, la dislocation des lames de kératine provoque une rupture des papilles. Cette rupture amène à son tour celle des vaisseaux contenus dans ces papilles et les globules rouges font irruption dans les interstices voisins.

A. Ligne de rupture des couches cellulaires kératinisées entourant la papille.
B. Hémorragie à point de départ papillaire.
C. Lame de kératine amorphe dissociée.
D. Masse de kératine amorphe stratifiée, en voie de désagrégation, envahie par les globules rouges.
E. Assises cellulaires en voie de kératinisation.

fois pour les tératomes, par exemple, et les épithéliomas pavimenteux typiques, du genre de celui que nous avons étudié. Pour cette dernière tumeur, tout au moins, on peut fixer une pathogénie en rapport avec sa structure histologique, et basée sur le développement, en quelque sorte dyssymétrique, du tissu épithélial et du tissu conjonctif.

Nous avons vu, à propos de l'histologie normale du tégument, l'évolution périphérique de l'assise basilaire en vue de la kératinisation; telle est l'opinion classique. Retterer fait remarquer que, tandis que l'épiderme évolue vers la périphérie, le derme évolue vers la profondeur, et qu'ainsi les deux tissus sont en contact par leurs éléments les plus jeunes. Cet auteur conclut que c'est de cette assise malpighienne que l'épiderme et le derme proviennent par évolution ascendante et descendante.

Or, il est un fait capital dans la description de la tumeur examinée, c'est sa richesse en tissu épithélial, son extrême pauvreté, au contraire, en tissu conjonctif. On peut penser que, dans ce cas et dans tous ceux dont les caractéristiques histologiques sont analogues, l'équilibre qui existe normalement entre les deux évolutions opposées de l'assise basilaire a été rompu. Cet antagonisme nécessaire, une fois supprimé, l'activité du tissu ne s'oriente plus que dans un seul sens, avec d'autant plus de violence et de désordre qu'elle n'est plus équilibrée par aucune autre force. Cette pathogénie qui semble bien s'appliquer ici rend compte il est vrai, de la cause prochaine, mais la cause éloignée nous échappe encore. Le primum movens, l'ori-

gine même de cette rupture d'équilibre évolutif ne nous apparaît point.

La théorie de la cessation de l'antagonisme normal des tissus pour expliquer l'origine du cancer était inacceptable, telle que Thiersch la présentait. Pour qu'elle reste vraie, il faut savoir la limiter à un certain nombre de cas. Si l'épithéliome se développait, ainsi que le pense cet auteur, à cause de la sénilité du tissu conjonctif plus précoce que celle du tissu épithélial, la tumeur ne serait pas localisée, puisque le processus de sénilité atteint le tissu conjonctif de l'organisme tout entier. Sans tomber dans cette erreur, on peut très bien admettre, qu'à un moment donné, sous une influence quelconque locale, irritation prolongée, mécanique ou parasitaire, en particulier, la prolifération conjonctive normale de l'assise basilaire diminue, tandis que persiste la prolifération épithéliale plus robuste, origine du cancer.

En tenant compte de la diminution du tissu conjonctif par les greffes successives et en nous appuyant sur sa raréfaction réelle proportionnellement à la vitalité du tissu épithélial, nous pouvons dire que la *tumeur que nous étudions est caractéristique d'une classe d'épithéliomas pavimenteux typiques dont le développement peut être lié à une rupture d'équilibre entre l'évolution ascendante épithéliale de l'assise basilaire et son évolution descendante conjonctive.*

TROISIÈME PARTIE

STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR APRÈS IRRADIATION RÖNTGÉNIENNE

Conditions d'action des rayons X sur les tumeurs malpighiennes. — Nous avons déjà exposé plus haut quelles étaient les grandes lois générales qui définissaient le mode d'action des rayons X sur les tumeurs en général. Dans le cas particulier qui nous occupe, il s'agit d'une tumeur épithéliale pavimenteuse typique, c'est-à-dire d'une tumeur qui doit être relativement peu sensible aux rayons X. En effet, Darier a montré que les épithéliomas cutanés spinocellulaires sont peu ou pas sensibles aux irradiations de Röntgen, tandis que les formes baso-cellulaires, répondant aux formes métatypiques, atypiques et hétérotopiques de Ménétrier, sont celles qui donnent le plus de succès (1).

Tous les auteurs ne se rangent pas d'ailleurs à cette opinion. Pour Béclère notamment, il faut considérer avant tout les caractères évolutifs et la topographie ; il tire plutôt un pronostic du fait que la tumeur a, ou n'a pas

(1) Darier. Conditions qui influent sur l'efficacité de la radiothérapie dans les cancers de la peau. *Soc. de Dermat. et de Syph.*, 15 mars 1906.

dépassé la face profonde du derme. Dans le premier cas la guérison serait très aléatoire, et beaucoup moins dans le second. L'énorme différence de vulnérabilité entre les épithéliomas tubulés et lobulés ne doit pas être admise sans discussion; il est bien probable en réalité que nombre de facteurs ont ici leur importance et leur rôle propre. La nature histologique du tissu pathologique, sa profondeur, son étendue, et aussi le terrain sur lequel il évolue sont autant de conditions qui ont leur influence particulière.

Caractères évolutifs des tumeurs malpighiennes irradiées. — P. Marie et Clunet ont mis au point l'action des rayons X sur les tumeurs malignes en étudiant les phénomènes de radiodestruction et radioexcitation. Leurs travaux ont montré que les épithéliomas malpighiens exposés aux rayons X subissaient une certaine évolution que l'on pouvait schématiquement diviser en cinq phases, ainsi que nous l'avons vu au début de ce travail. Dans une première phase, on ne constate aucune modification, les rayons X n'ayant pas un effet immédiatement appréciable. Nous avons observé pour notre part que sur les 7 tumeurs irradiées 2 n'avaient pas encore diminué de volume au 5ᵉ jour; les 5 autres sacrifiées les 6ᵉ, 7ᵉ, 9ᵉ et 11ᵉ jour, avaient notablement régressé. Il s'agit donc là d'une véritable période latente variable suivant l'intensité de l'irradiation et la nature du tissu exposé.

Après cette première phase, survient la seconde, caractérisée par une maturation monstrueuse, portant à la fois sur le noyau et le protoplasma cellulaire. Des noyaux

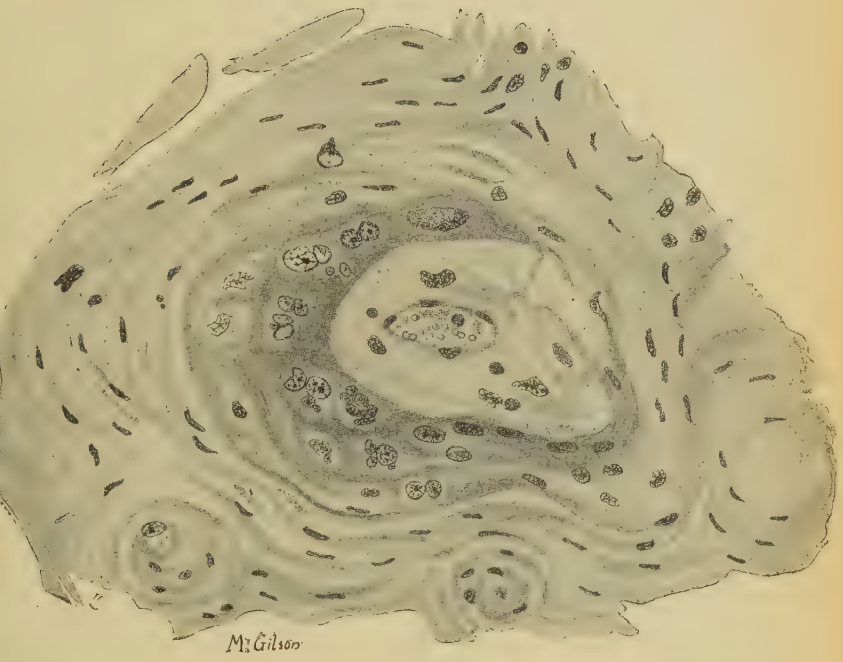


Fig. 8. — Coupe de tumeur prélevée le 5e jour après irradiation : 22 H.

La phase latente (1re phase) a été considérablement réduite dans le temps. On remarque déjà une maturation monstrueuse surtout caractérisée par un bourgeonnement vraiment extraordinaire des noyaux des cellules basales (2e phase). Toutes les couches susjacentes sont déjà kératinisées (3e phase) et certaines d'entre elles sont en voie de dislocation (4e phase). Il est, bien entendu, impossible de constater sur cette même coupe une organisation du tissu conjonctif cicatriciel (5e phase), puisque nous ne sommes encore qu'au 5e jour.

bourgeonnants ou en état de mitose atypique apparaissent, pouvant donner lieu secondairement à de faux aspects parasitaires par inclusion intracytoplasmique.

La troisième phase est celle de kératinisation. Les cellules se kératinisent isolément sans s'imbriquer en globes cornés; cette transformation est donc disséminée. Elle est également totale, c'est-à-dire que toutes les cellules ayant reçu une quantité suffisante de rayons X subissent cette même évolution. Enfin elle présente ceci de particulier qu'elle ne progresse pas d'une façon rigoureusement parallèle dans le cytoplasma et dans les noyaux. Ceux-ci peuvent entrer en pycnose ou en carryorrhexis; parfois ils s'éclaircissent complètement et, seule, leur membrane d'enveloppe reste faiblement visible.

A cette phase fait suite la période de dislocation et de phagocytose qui se poursuit surtout à la faveur des polynucléaires neutrophiles. L'organisation de la cicatrice conjonctive constitue le terme ultime de cette évolution.

*
* *

Tels sont les traits généraux qui caractérisent l'évolution régressive des tumeurs malpighiennes traitées par les rayons X. Nous voudrions maintenant noter les points qui nous ont semblé plus particulièrement intéressants. Comme pour l'étude de la tumeur abandonnée à son évolution naturelle, nous étudierons successivement le parenchyme (noyaux et cytoplasma), puis le stroma.

*
* *

Une coupe de tumeur irradiée est ordinairement reconnaissable rapidement et sans avoir recours à des recherches de cytologie fine. En effet, le parenchyme comprend habituellement deux zones bien distinctes, ainsi que nous l'avons décrit, l'une périphérique, active, bourrée de cellules jeunes à noyaux très colorables, et l'autre où la dégénérescence cornée est de plus en plus prononcée à mesure que l'on se rapproche du centre. Or, après une irradiation, on ne distingue plus du tout cette différence. La kératinisation a évolué rapidement sur toute la périphérie, et, après quelques jours, celle-ci présente à un faible grossissement exactement le même aspect que le centre de la tumeur, kératinisé lentement et depuis longtemps. Cette uniformité d'aspect général est due à ce que, le centre ayant déjà subi la dégénérescence cornée au moment de l'irradiation, celle-ci n'agit suivant la loi générale que sur les cellules actives et dans le sens de leur évolution naturelle qui est plutôt activée que transformée. Cependant, on peut remarquer encore sur certaines coupes des vestiges d'assises actives à noyau colorable, mais elles sont disloquées, leur ordination régulière a disparu et le protoplasma est fréquemment vacuolaire.

*
* *

Altérations nucléaires. — Les mitoses monstrueuses sont très nombreuses; on peut voir, non pas seulement 2, mais 4 ou 5 noyaux de taille inégale, juxtaposés, pressés

les uns contre les autres à l'intérieur d'une même cellule. L'évolution de ces noyaux est rapide et leur dégénérescence presque immédiate. Ces phénomènes sont extrêmement rapides puisque nous avons pu les observer dès le 5e jour après l'exposition aux rayons X.

Les rayons de Rœntgen ont ici une action excitante de la kératinisation tout à fait remarquable, et cette action en fait un agent thérapeutique idéal puisqu'il agit, non pas en provoquant une inflammation aseptique comme font les caustiques par exemple, mais en favorisant une heureuse tendance évolutive et en aidant à la nature.

Il y a une véritable action élective des rayons X sur les cellules néoplasiques dont l'activité est très intense, mais, ainsi que le faisait remarquer Ménétrier dès 1908, cette action élective ne se traduit pas par des images spécifiques ; les aspects des cellules, leur évolution, leur terminaison sont fondamentalement les mêmes que si elles n'avaient pas été irradiées, mais avec une rapidité d'évolution et une exagération des formes tout à fait remarquables.

Cette exaltation de tous les processus évolutifs naturels de la tumeur provoque une dégénérescence cornée des cellules malpighiennes hâtive et particulièrement vigoureuse, ainsi que nous venons de le voir. *Cette dégénérescence représente encore, mais en raccourci, l'évolution naturelle de l'épiderme, et passe brusquement et presque sans transition, en brûlant les étapes pour ainsi dire, de la première couche, celle des cellules basilaires à la dernière, le stratum disjunctum.*

*
* *

La radiodestruction ne se manifeste pas seulement par une activation du processus kératinisant. Il faut remarquer, en effet, que, si celui-ci se montre particulièrement vif, la dégénérescence hydropique des cellules que nous avons déjà signalée comme un mode spontané de l'évolution histolytique se montre encore exagéré. Le nombre des îlots clairs formés de grosses cellules à noyaux volumineux et très transparents est plus considérable après l'exposition aux rayons X. D'autre part, l'éclatement du noyau semble également plus fréquent. Cependant si l'action des rayons de Röntgen favorise à la fois la dégénérescence sèche et la dégénérescence humide, il semble bien pourtant que ce ne soit pas absolument dans la même proportion et au total c'est surtout et avant tout la kératinisation qui bénéficie de l'irradiation.

*
* *

Lorsque quelques assises cellulaires semblent épargnées, il s'agit toujours de celles qui se trouvaient les plus éloignées de la surface cutanée et qui ont reçu une moindre quantité de rayons.

Les rayons X qui viennent en quantité suffisante frapper une couche d'épithélioma pavimenteux typique, sont donc capables de la frapper de mort, mais en hâtant simplement l'évolution, et en provoquant en quelque sorte un vieillissement précoce et artificiel des éléments cellulaires. Ceux-ci sont tous, mais surtout les plus actifs,

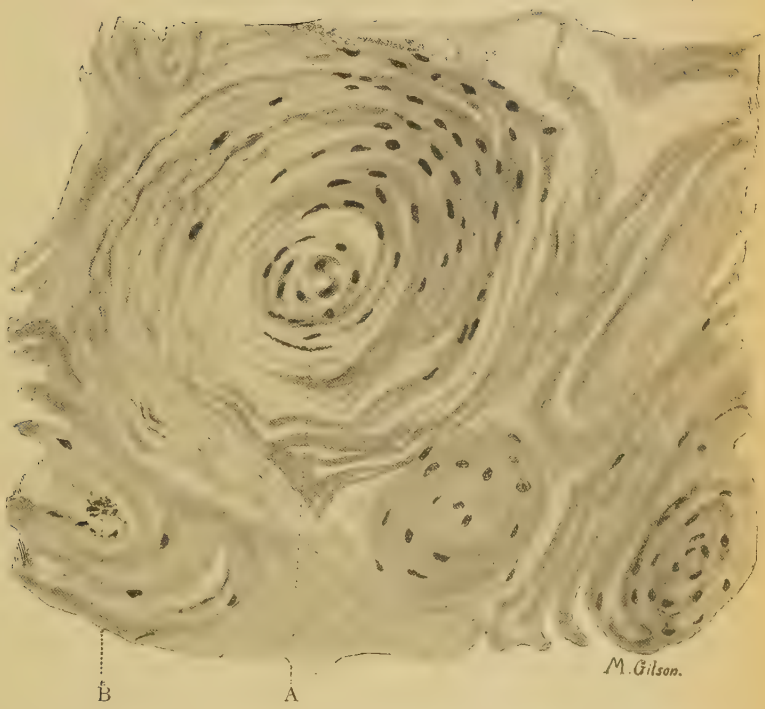


Fig. 9. — Coupe d'une tumeur prélevée le 7e jour après une irradiation de 22 H. Il n'y a plus de cellules actives. Tous les éléments sont morts ou en voie de disparition rapide. Au milieu, un globe corné, constitué par une papille dont l'assise basilaire kératinisée est disloquée sans que cette désagrégation s'accompagne d'aucune infiltration sanguine. En allant vers la périphérie, on trouve presque immédiatement un stratum disjunctum, au moins sur une grande partie de cette papille. On a ainsi un globe corné, mais interverti.

A. Centre papillaire kératinisé et disloqué sans rupture vasculaire.
B. Amas de chromatine amorphe.

frappés en masse, et, très rapidement, la transformation cornée, c'est-à-dire la plus favorable au point de vue du pronostic, a envahi toute la tumeur.

Cette altération massive donne naissance à des formes de blocs cornés assez particulières. Tandis que normalement l'ordination des couches concentriques à l'assise basilaire tend à former un globe corné qui lui est central, axial, ici, l'attaque et la mutation sont si rapides que les papilles cancéreuses se trouvent kératinisées tout en gardant leur disposition ordinaire, l'assise basilaire restant au centre. On obtient ainsi une figure formée d'assises concentriques mais dont les plus périphériques sont les plus kératinisées. L'évolution des cellules du centre de la papille, quoique moins poussée, est déjà très avancée à ce moment et l'aspect est en somme, celui d'un globe corné, mais d'un globe interverti.

Altérations cytoplasmiques. — La maturation accélérée qui frappe si vigoureusement les noyaux cellulaires n'épargne pas non plus le cytoplasma. Sa kératinisation est rapidement complète mais on observe parfois en même temps une telle rétraction des lames de kératine qu'au lieu de se présenter sous forme de lamelles, elles ne constituent plus qu'un fin lacis ou une très grêle intrication de filaments. Cet état facilite au plus haut degré la prochaine dislocation de la tumeur. Celle-ci se produit sous l'influence des macrophages qui font leur apparition dans les fentes interstitielles. Cependant il y a une véritable disproportion entre le nombre de ces éléments et l'état de désagrégation

de certaines masses de kératine ; il est très vraisemblable que des phénomènes purement mécaniques interviennent aussi et que, par places, se produit un véritable effondrement de ces globes si extraordinairement subdivisés. Après leur complète dislocation, on voit çà et là des amas de kératine granuleuse, amorphe et opaque. Il serait impossible d'y deviner même aucune trace de structure et c'est à peine si l'on y retrouve encore çà et là, quelques blocs amorphes de chromatine disséminée.

Modifications du Stroma. — Toutes nos tumeurs irradiées ayant été prélevées peu de temps après l'exposition aux rayons X et, par conséquent, avant toute intervention du tissu conjonctif de cicatrice, on ne peut absolument pas admettre que la régression des tumeurs soit due à une étreinte du tissu conjonctif excité par les rayons X. Ce n'est pas cette étreinte qui en amène la disparition mais bien une action directe sur la cellule même du cancer.

Nous avons déjà vu que la destruction, même peu rapide, des papilles cancéreuses était susceptible de provoquer l'apparition d'hémorragies qui, s'infiltrant dans la tumeur, en envahissaient tous les interstices. La destruction cellulaire étant hâtée par l'irradiation, on pouvait s'attendre à priori à observer de par l'énorme dislocation papillaire qui se produit, des hémorragies beaucoup plus abondantes encore. Mais il faut bien remarquer que, tandis que les cellules se kératinisent, c'est-à-dire pendant qu'elles meurent, leur activité se ralentit tout à coup et leurs échanges nutritifs, si élevés auparavant, tombent rapide-

ment à une valeur presque nulle pour disparaître bientôt. Il s'en suit tout naturellement une variation immédiate dans l'irrigation sanguine. Celle-ci, nécessairement très active tandis que les cellules avaient besoin d'une abondante nourriture, se ralentit subitement. On ne trouve plus dans aucune des tumeurs que nous avons irradiées ces capillaires dilatés à l'excès et gorgés de sang, aussi la rupture papillaire n'entraîne-t-elle aucune infiltration sanguine dans les interstices et les espaces trabéculaires kératinisés. En somme, les hémorragies dues aux dislocations papillaires ne se réalisent qu'autant que la tumeur reste encore assez active pour réclamer une circulation sanguine appréciable. Les rayons X n'ont donc pas eu là non plus, une action spécifique sur l'hémorragie et leur pouvoir hémostatique, dans le cas qui nous intéresse, relève, non pas d'une action directe sur les vaisseaux et les capillaires mais de l'anémie consécutive à leur pouvoir destructeur de l'activité cellulaire.

En résumé, on peut dire que la dislocation des papilles cancéreuses non irradiées entraîne une hémorragie parce qu'elles sont encore plus ou moins actives au moment de leur destruction et que cette activité demande une nutrition suffisante; la dislocation des papilles cancéreuses exposées aux rayons X n'entraîne pas d'hémorragie parce que leurs assises cellulaires ont été frappées en masse, que leur activité est déjà anéantie au moment de leur désagrégation et que par leur mort elles n'exigent plus une circulation sanguine, désormais inutile.

CONCLUSIONS

La tumeur que nous étudions est une tumeur épithéliale du type malpighien dont le pouvoir kératinisant très élevé rend compte de la bénignité relativement faible (mortalité de 25 p. 100.)

I. — Le greffon qui est utilisé pour les transplantations de souris à souris ne doit provenir lui-même ni d'une greffe très récente ni d'une trop ancienne. Trop récente, on s'expose à ce que les masses cellulaires n'aient point encore une activité suffisante pour résister à un changement de milieu. Trop ancienne, on s'expose à greffer des masses dégénérées, incapables de reprendre vie et de recommencer une évolution déjà terminée.

Il ne peut être question d'inoculation du cancer et, lorsqu'on parle de greffe, il faut bien savoir qu'il n'y a, en réalité, entre les greffes cancéreuses et les greffes végétales de commun que le nom. La distance qui les sépare au point de vue biologique vient certainement du fait qu'il s'agit, dans un cas, de tissus normaux capables de variations et d'adaptation de leur activité dans un sens nouveau pour eux, tandis que, dans l'autre cas, il s'agit de tissus à évolution morbide, étroitement adaptés à la vie parasitaire et incapables d'aucune adaptation à un nouveau milieu.

L'ulcération de la tumeur ne semble avoir aucune influence favorable ou néfaste sur son évolution.

Sur un total de 129 greffes abandonnées à leur évolution naturelle, nous avons obtenu :

Insuccès, 58 p. 100.

Régressions spontanées, 17 p. 100.

Mort par cancer, 25 p. 100.

Nous n'avons jamais observé d'intoxication par résorption massive de la tumeur après les irradiations les plus fortes et les plus efficaces.

Dans la majorité des cas, les greffons multiples sur un même sujet au moment de la transplantation se sont réduits progressivement à l'unité.

Enfin, nous n'avons observé ni métastases, ni contagions.

II. — La tumeur que nous étudions doit être considérée au point de vue histologique comme un épithélioma pavimenteux typique (épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques; épithélioma perlé; Hornkrebs; epithélioma spino cellulaire).

La tumeur apparaît nettement à un faible grossissement comme divisée en deux parties réunies par une zone de transition : l'une périphérique active, l'autre centrale kératinisée.

A un plus fort grossissement, on constate des altérations nucléaires : mitoses anormales; disposition de la chromatine en rosace, en anneau épineux.

Il est permis de penser qu'à côté de la kératinisation qui représente la dégénérescence sèche de cette tumeur, il existe une dégénérescence humide caractérisée par une

hydropisie cellulaire avec caryolyse ou rupture nucléaire consécutives.

L'hémorragie est constante dans cette tumeur lorsqu'elle évolue depuis assez longtemps pour que la kératinisation soit suffisamment avancée ; elle est liée à sa régression rapide et à la dislocation massive des papilles.

La tumeur que nous étudions est, au point de vue pathogénique, caractéristique d'une classe d'épithéliomas pavimenteux typiques dont le développement peut-être lié à une rupture d'équilibre entre l'évolution ascendante épithéliale de l'assise basilaire et son évolution descendante conjonctive.

III. — Après une irradiation, la tumeur ne présente plus à la coupe deux aspects différents, à la périphérie et au centre. La kératinisation a évolué rapidement sur toute la zone active qui, après quelques jours, présente à un faible grossissement, exactement le même aspect que la zone centrale, dégénérée depuis longtemps.

Dès le cinquième jour après l'irradiation, on peut observer une maturation monstrueuse avec nombreuses cellules à noyaux multiples.

La dégénérescence cornée, consécutive à l'irradiation, représente encore, mais en raccourci, l'évolution naturelle de l'épiderme ; elle passe brusquement, presque sans transition, en brûlant les étapes pour ainsi dire, de la première couche, celle des cellules basilaires, à la dernière, le stratum disjunctum.

L'irradiation active tous les processus évolutifs naturels de la tumeur ; en particulier, la dégénérescence hydro-

pique des cellules et surtout la dégénérescence sèche ou kératinisation.

Les rayons X tuent les tissus en hâtant leur évolution et en provoquant un vieillissement précoce et artificiel des éléments cellulaires.

La kératinisation massive des papilles avec conservation de leur forme donne naissance à des faux globes cornés, ou globes cornés intervertis.

La dislocation des assises de kératine semble dûe, non seulement à l'action des macrophages, mais aussi à un véritable effondrement mécanique des globes kératosiques si extraordinairement divisés.

La dislocation des papilles cancéreuses non irradiées entraîne une hémorragie parce qu'elles sont encore plus ou moins actives au moment de leur destruction et que cette activité demande une nutrition suffisante; la dislocation des papilles cancéreuses exposées aux rayons X n'entraîne pas d'hémorragie parce que leurs assises cellulaires ont été frappées en masse, que leur activité est déjà anéantie au moment de leur désagrégation et que, par leur mort, elles n'exigent plus une circulation sanguine désormais inutile.

Vu : le Président,
Pierre MARIE

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Bashford. — *Scientific reports on the investigations of the imperial cancer research Fund.* 1904 et seq.

— L'état actuel de la question du cancer. *Revue scientifique*, 1906.

Béclère. — Influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes. *XX^e Congrès de l'Association française de Chirurgie.* Paris, octobre 1907.

Borrel. — Epithélioses infectieuses et épithéliomas. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1903. *X^e Congrès de dermatologie.* Berlin 1904 analysé in *Presse médicale*, septembre 1904.

Borrel et Haaland. — Tumeurs de la souris. *Soc. de Biologie*, 1905.

Bornait-Lagueule. — *Modifications histologiques du cancer du sein traité par les rayons X.* Th. de Paris, 1909.

Clunet (J.) — Le cancer expérimental. *Journal médical français*, 15 juillet 1911.

Clunet (J.) et Raulot-Lapointe. — Action des rayons X sur les épithéliomas malpighiens. *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp. de Paris.* Séance du 30 juillet 1909.

Cornil et Vigouroux. — Traitement des tumeurs du sein par les rayons X. *Acad. de médecine*, 1903 et 1906.

Darier. — Conditions qui influent sur l'efficacité de la radiothérapie dans les cancers de la peau. *Soc. de dermat. et de syph.*, 15 mars 1906.

— Classification des épithéliomas cutanés. *Congrès de dermat. de Berlin.*

Haaland. — Les tumeurs de la souris. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1905.

Jensen (C. O.) — Experimentelle Untersúchúngen über Krebs bei Maüsen. *Hospitalstidende*, 1903, analysé in *Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1903 et *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1903.

Marie (P.) et Clunet (J.) — Action des Rayons X sur les tumeurs malignes. *Arch. d'El. méd.*, 1911 et *2e Conf. intern. pour l'étude du cancer, tenue à Paris du* 1er au 5 *octobre* 1910.

Ménétrier (P.) — *Le cancer.*

Ménétrier (P.) et Clunet (J.) — Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux. *Arch. de méd. expériment. et d'anat. path.*, mars 1908.

Michaelis. — *Soc. de méd. int. de Berlin.* 1904. Anal. in *Presse méd.*, 30 nov. 1904.

Morau (H.) — Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche. *Soc. de biol.*, 1891.

— Quelques expériences sur l'inoculabilité des épithéliomes de la souris. *Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 9 juillet 1893.

— Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes. *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1894.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

PRÉFACE 7

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE. — **Aspect macroscopique et évolution de la tumeur irradiée ou non irradiée au cours des passages successifs.** 15

Culture du cancer in vivo. 15

Tumeurs évoluant naturellement 19

Tumeurs irradiées. 24

DEUXIÈME PARTIE. — **Structure histologique de la tumeur abandonnée à son évolution naturelle.** 39

Caractéristiques histologiques du tégument externe. . . 39

Classification des épithéliomes cutanés. 42

Caractéristiques histologiques de la tumeur Bashford . . 44

Pathogénie 62

TROISIÈME PARTIE. — **Structure histologique de la tumeur après irradiation Rœntgénienne** 67

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE. 82

COULOMMIERS. — Imp. DESSAINT & Cie, 41, rue de Melun.